

Éradication de la variole : destruction des stocks de virus variolique

Rapport du Secrétariat

1. Depuis l'établissement du dernier rapport,¹ l'Équipe de l'OMS chargée de l'inspection de la sécurité biologique, après s'être rendue dans le laboratoire de sécurité biologique de niveau 4 des Centers for Disease Control and Prevention aux États-Unis d'Amérique en mars 2009, a estimé que cet établissement remplissait les conditions de sécurité requises pour des travaux impliquant l'utilisation de virus variolique vivant. Ce rapport est disponible sur le site Web de l'OMS.² L'inspection du laboratoire Vector en Fédération de Russie a été effectuée en décembre 2009.
2. Le présent document rend compte de la onzième réunion du Comité consultatif OMS de la Recherche sur le Virus variolique (Genève, 4 et 5 novembre 2009).

Le point sur les stocks de vaccins

3. L'OMS détient en toute sécurité en Suisse un stock d'urgence de 32,6 millions de doses de vaccin antivariolique, pour lequel il est encore possible de faire des dons, y compris de vaccins de troisième génération, d'aiguilles bifurquées et d'autres matériels. Des modes opératoires normalisés pour la distribution de ce stock ont été établis. Quatre États Membres, qui se sont engagés à donner à l'OMS 27 millions de doses supplémentaires en cas de besoin, collaborent avec le Secrétariat à la mise au point de modalités de fonctionnement normalisées pour l'expédition. Le Comité ad hoc de l'OMS sur les Orthopoxviroses a recommandé que le total des doses dans le stock de l'OMS et des promesses des États Membres atteigne 200 millions.³

Rapport de l'Institute of Medicine

4. Aux États-Unis d'Amérique, le Comité de l'Institute of Medicine sur l'évaluation des besoins futurs de virus variolique vivant à des fins scientifiques a examiné les recherches entreprises

¹ Document A62/23.

² http://www.who.int/csr/disease/smallpox/Report_2009_CDC_WHO_Inspection.pdf (en anglais).

³ Document WHO/CDS/CSR/ARO/2004.3.

depuis 1999 et en particulier de celles ayant nécessité l'utilisation de virus vivant.¹ Il a conclu que le virus variolique vivant était nécessaire à la mise au point et à l'homologation de traitements, à l'évaluation de la résistance et à la mise au point de vaccins qui ne produisent pas de lésion cutanée au point d'inoculation. Il a aussi recommandé d'achever le séquençage du génome de tous les isolements actuellement détenus dans les deux conservatoires. Le Président du Comité consultatif de l'OMS a toutefois rappelé que le Comité avait conclu à plusieurs reprises que la poursuite du séquençage n'était pas justifiée du point de vue de la santé publique.

Le point sur les propositions de recherche

5. On a reçu en 2009 sept nouvelles propositions de recherche – trois des Centers for Disease Control and Prevention et quatre du centre Vector (qui n'ont été soumises que récemment). Les trois premières propositions, qui portent sur le diagnostic à base protéinique, les matériels de diagnostic et les essais de vaccins moins réactogènes, ont été approuvées pour une durée d'un an.

Processus d'examen

6. La première étape de l'examen majeur demandé pour 2010 dans la résolution WHA60.1 s'est achevée par la présentation de six examens de la littérature et de données non publiées issues des travaux de recherche de ces dix dernières années. Les six examens couvraient les sujets suivants :

- informations détaillées sur la situation de la collection de souches virales et d'échantillons d'acide nucléique dans les conservatoires des États-Unis et de la Fédération de Russie ;
- diagnostic de la variole en laboratoire et recherche du virus variolique ;
- génomique de la variole, y compris le séquençage de 49 souches de virus variolique ;
- vaccins antivarioliques ;
- antiviraux actifs contre le virus variolique ;
- modèles animaux et pathogenèse ; expériences ayant démontré l'efficacité des vaccins candidats et d'antiviraux.

7. Après avoir été effectués, les examens seront soumis à un comité d'experts indépendants nommé par le Directeur général et chargé d'étudier et d'évaluer les réalisations des dix dernières années, de repérer les lacunes qui auraient subsisté et de déterminer les conséquences pour la santé publique. Ce travail sera ensuite soumis au Comité consultatif de la Recherche sur le Virus variolique qui pourra formuler de nouvelles observations.

8. Le rapport final sera soumis au Conseil exécutif à la session de janvier 2011 ; il sera ensuite examiné, accompagné des observations du Conseil, à la Soixante-Quatrième Assemblée mondiale de la Santé en mai 2011.

¹ Arvin AM, Patel DM (eds), Institute of Medicine, Committee on the Assessment of Future Scientific Needs for Live Variola Virus. *Live variola virus: considerations for continuing research*. Washington DC, National Academies Press, 2009.

9. Lors de la discussion, on s'est inquiété de la difficulté d'obtenir les matériels de diagnostic et de la non-disponibilité de kits de diagnostic. L'OMS pourrait envisager des procédures de présélection. Pour accroître la disponibilité des matériels et des kits, on peut invoquer les principales capacités requises au titre du Règlement sanitaire international (2005).

10. Les membres du Comité consultatif ont également souligné que les États Membres devaient savoir que les progrès récents de la biologie synthétique permettent désormais de synthétiser l'ensemble du génome du virus variolique. Dans la résolution WHA52.10, l'Assemblée de la Santé n'a autorisé le maintien de stocks de virus variolique que dans les deux conservatoires approuvés par l'OMS, mais ce point doit être réexaminé car on ne peut plus être certain que le génome entier du virus variolique n'existe que dans ces deux conservatoires. En raison des progrès, il faut aussi poursuivre l'évaluation des lignes directrices existantes sur les travaux impliquant l'utilisation de virus variolique vivant et d'ADN de virus variolique. Les comités d'éthique et de sécurité biologique doivent connaître les lignes directrices qui existent au niveau local et veiller à leur application. Même si des projets de synthèse de génomes de poxvirus étaient entrepris, la création d'un virus variolique de synthèse est interdite par la réglementation existante.

11. Les membres du Comité consultatif ont signalé que des vaccins de première et de deuxième génération étaient homologués et très efficaces et que ceux de première génération avaient servi à éliminer la variole. Ils ont noté que plusieurs vaccins candidats prometteurs, provoquant moins d'effets indésirables, étaient actuellement mis au point mais pas encore homologués. Ils ont aussi relevé que les essais sur l'homme permettaient de démontrer assez facilement l'innocuité des vaccins candidats plus récents mais pas leur efficacité.

Le point sur les propositions de recherche approuvées par l'OMS

12. Le Comité consultatif a été informé de travaux de recherche sur l'utilité éventuelle du chien de prairie (*Cynomys ludovicianus*) comme modèle pour la variole humaine. Des tests ont toutefois montré que cet animal n'était pas un bon modèle pour les infections à virus variolique.

13. Les travaux sur la mise au point d'outils de diagnostic à base protéinique ont décelé une différence de sensibilité du test ELISA en fonction de l'antigène s'il a été soumis à un rayonnement gamma ou s'il provient d'un virus variolique vivant. De nouveaux travaux seront proposés afin de mettre au point des tests hors laboratoire simples à utiliser, stables, fiables et faciles à interpréter. On a constaté que les tests par amplification génique (PCR) en temps réel avaient une spécificité de 100 % et une sensibilité de détection de cinq copies du génome viral. Un kit d'inactivation du virus variolique pour l'extraction d'ADN a été validé, l'inactivation complète ayant été rapidement obtenue.

14. Les travaux sur la mise au point de vaccins de troisième génération moins réactogènes ont porté sur la capacité de neutralisation d'un vaccin préparé avec le virus de la vaccine Ankara modifié (MVA). On a montré que le vaccin candidat MVA pouvait induire, après l'inoculation de deux doses, une neutralisation du virus variolique comparable à celle obtenue avec le vaccin de première génération Dryvax®. L'étude des méthodes analytiques pour améliorer l'évaluation de l'efficacité se poursuit.

15. Des données ont été rapportées sur l'état des stocks de virus variolique dans les deux conservatoires. Le conservatoire des Centers for Disease Control and Prevention renferme 451 isollements et échantillons, sans retrait ni ajout au cours de l'année écoulée, ainsi qu'un stock de travail d'où ont été prélevées 23 unités pour des travaux relatifs à six protocoles approuvés par l'OMS.

16. Le conservatoire du centre Vector renferme actuellement une collection de 120 souches de virus variolique et d'ADN de virus variolique réparti comme suit : 199 flacons contenant l'ADN génomique entier de 39 souches virales différentes ; 1446 flacons renfermant 17 collections d'amplicons contenant des fragments d'ADN de virus variolique ; et 3795 flacons renfermant 16 collections de plasmides recombinés contenant des fragments d'ADN de virus variolique. Aucun ajout ni retrait n'a été effectué au cours de l'année écoulée.

17. On a signalé des travaux de recherche sur de nouveaux agents thérapeutiques, en particulier les inhibiteurs de tyrosines kinases contenant du virus variolique vivant. Les travaux approuvés par l'OMS ont montré que ces inhibiteurs prévenaient l'excrétion de virus variolique et d'orthopoxvirus simien par les cellules infectées.

18. Un exposé sur la mise au point du CMX001 pour le traitement de la variole a été présenté. Par rapport au cidofovir, le CMX001 est plus actif, *in vitro*, contre les virus à ADN double brin (y compris celui de la variole), sa biodisponibilité orale est établie, il n'est pas néphrotoxique et est bien toléré dans les essais de phase I. De nombreuses études sur l'animal ont montré que le CMX001 était efficace contre d'autres orthopoxvirus. Il a été utilisé chez un patient présentant une infection généralisée par le virus de la vaccine à la suite de la vaccination antivariolique, mais aucune conclusion ne peut être tirée quant à son efficacité car ce patient recevait plusieurs traitements antiviraux.

19. Des recherches sur la mise au point du ST-246 ont confirmé que ce médicament était actif, non toxique et spécifique. Plusieurs études chez l'animal ont montré son efficacité, et sa biodisponibilité orale est établie. Il a fait l'objet d'essais cliniques de phase I et il est maintenant soumis à des essais cliniques d'innocuité de phase II. Aux États-Unis d'Amérique, le ST-246 a été homologué comme médicament de recherche et bénéficie de la procédure accélérée. Chez les primates non humains, il n'a d'interaction ni avec le vaccin ACAM2000 ni avec le vaccin MVA, et on peut donc envisager de l'administrer en même temps que les vaccins chez des sujets immunodéprimés.

20. Le Comité consultatif a reçu les dernières informations sur le vaccin antivariolique atténué LC16m8 (vaccin de troisième génération), qui a été homologué au Japon où il est actuellement stocké à titre préventif pour être utilisé en cas d'attentat bioterroriste. Ce vaccin est simple à administrer, en une seule dose, avec une aiguille bifurquée. Les capacités nationales de production de vaccin sont de 80 millions de doses par an. Depuis le rapport présenté au Comité l'an dernier, les travaux comparant le profil d'innocuité de ce vaccin à celui du Dryvax® chez des macaques immunodéprimés se sont poursuivis, et aucune réaction indésirable n'a été observée. Une étude portant sur 267 sujets a montré que le vaccin était bien toléré, n'entraînait aucun effet indésirable grave (même chez les sujets allergiques) et possédait une bonne immunogénicité.

21. Le Comité consultatif a également été informé des résultats d'un examen des vaccins de troisième génération qui font actuellement l'objet d'études cliniques, en particulier le MVA et le LC16m8, dans l'optique de conseiller l'OMS sur l'acquisition d'un stock de ces vaccins. Les discussions ont souligné l'importance de ces deux vaccins de troisième génération, jugés occasionner moins de complications que ceux des générations précédentes. On a suggéré que le MVA pourrait être préféré pour une vaccination préventive vu l'abondance des données sur son innocuité, alors qu'en cas de flambée, on pourrait envisager d'utiliser à la fois le LC16m8 et le MVA.

22. Le Comité consultatif a été informé de questions relatives à la conservation des archives du programme d'éradication de la variole. Elles sont en mauvais état et les chercheurs y ont difficilement accès. Un programme a été lancé en vue de numériser tous les documents, ce qui permettra de faire des recherches plein texte et de restaurer les archives pour en assurer la pérennité. Le Comité, qui s'est

félicité de cette démarche, a été informé qu'un projet similaire avait permis de numériser une documentation comparable recueillie par les Centers for Disease Control and Prevention.¹

23. La proposition soumise au Comité consultatif l'an dernier en vue de la création d'un réseau de laboratoires pour le diagnostic de la variole² a été précisée. Ce réseau comprendrait les deux conservatoires existants et des laboratoires régionaux (dont le nombre reste à déterminer, mais on pourrait envisager un laboratoire par Région de l'OMS). En ce qui concerne les caractéristiques des laboratoires régionaux, un protocole de traitement des échantillons suspects et des critères stricts ont été établis. Dans certaines Régions, le transport des échantillons risque d'être problématique (notamment en raison de la réglementation relative aux transports aériens et pour des questions de logistique). On a suggéré d'intégrer cette proposition dans des initiatives plus larges, par exemple liées au Règlement sanitaire international (2005) ou aux programmes de l'OMS sur le renforcement des capacités des laboratoires et les réseaux de laboratoires. Le Comité consultatif a recommandé la création d'un sous-comité comprenant au moins un membre de chacun des deux centres collaborateurs de l'OMS afin d'établir une procédure de recensement des laboratoires locaux et régionaux appropriés.

24. Le Comité consultatif a également pris connaissance de rapports sur les réservoirs éventuels de virus de la vaccine (transmissible de l'animal à l'homme), sur les outils de diagnostic de l'infection par ce virus et sur l'épidémiologie de cette infection en Allemagne. (Des cas ont aussi été notifiés dans d'autres pays européens.) Le Comité a également été informé des risques et des avantages d'administrer le vaccin antivariolique aux agents de santé exposés à l'orthopoxvirose simienne.

MESURES À PRENDRE PAR LE CONSEIL EXÉCUTIF

25. Le Conseil est invité à prendre note du rapport.

= = =

¹ <http://www.globalhealthchronicles.org/>.

² Document EB124/33 Add.2, paragraphe 13.